



Please Click here to view the drawing

Korean FullDoc

English Fulltext

(19)



KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

## KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: 1020010081362 A

(43)Date of publication of application: 29.08.2001

(21)Application number: 1020000006745

(22)Date of filing: 14.02.2000

(71)Applicant:

KOREA INSTITUTE OF  
SCIENCE AND TECHNOLOGY

(72)Inventor:

KIM, SU HYEON  
KIM, YEONG HA  
LEE, SU HONG  
PARK, GI DONG

(51)Int. Cl.

C08F 293/00

(54) BIO-DEGRADABLE TRIBLOCK CO-POLYMER FOR MEDICAL USE AND PREPARATION METHOD THEREOF

(57) Abstract:

PURPOSE: Provided are a triblock co-polymer comprising polyethylene glycol/poly(lactide(or polyglycolide or polycaprolactone))/poly(ethylene glycol with enhanced reactivity and its preparation method. This co-polymer is used in tissue engineering or as a slow releasing matrix of drugs or pesticides by bio-compatible ester group. The product is selected from the triblock co-polymers shown by chemical formula 1, 2, 3 and 4 for each purpose. CONSTITUTION: The triblock co-polymer is represented by chemical formula 1, 2, 3 and 4 (formula 1 is PEG-COO-PL-OCO-PEG, formula 2 is PEG-COO-PG-OCO-PEG, formula 3 is PEG-COO-(PL/PG)-OCO-PEG, and formula 4 is PEG-COO-PCL-OCO-PEG), where PEG is polyethylene glycol, PL is polylactide, PG is polyglycolide and PCL is polycaprolactone. The mol. wt. of polylactide, polyglycolide, polylactide/polyglycolide and polycaprolactone is 500-30,000 and poly(ethylene glycol has 750-10,000 mol. wt.. The triblock co-polymer is prepared by coupling polylactide(or polyglycolide or polycaprolactone) with OH group at both end with poly(ethylene glycol which has very reactive acyl halide group at one end with pyridine as a catalyst.

COPYRIGHT 2001 KIPO

## Legal Status

Date of request for an examination (20000214)

Notification date of refusal decision (00000000)

Final disposal of an application (registration)

Date of final disposal of an application (20021002)

Patent registration number (1003580270000)

Date of registration (20021010)

Number of opposition against the grant of a patent ( )

Date of opposition against the grant of a patent (00000000)

Number of trial against decision to refuse ( )

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)(51) Int. Cl.  
C06F 293/00(11) 공개번호 특2001-0081362  
(43) 공개일자 2001년08월29일

(21) 출원번호 10-2000-0006745  
(22) 출원일자 2000년02월14일  
(71) 출원인 한국과학기술연구원 박호균  
서울 성북구 하월곡2동 39-1  
(72) 발명자 김영하  
서울특별시강남구압구정동한양아파트52-1103  
김수현  
서울특별시서대문구후은1동455역산아파트116-1301  
박기동  
서울특별시서초구서초동1333선동010아파트9-710  
이수훈  
서울특별시은평구대조동14-13621/2  
(74) 대리인 주성민, 장수길

심사결과: 있음

## (54) 의료용 생분해성 삼중블록 공중합체 및 그의 제조 방법

## 요약

본 발명은 반응성이 향상된 폴리에틸렌글리콜/폴리락타이드(또는 폴리글리콜라이드 또는 폴리카프로락톤)/폴리에틸렌글리콜 삼중블록(triblock) 공중합체 및 그의 제조 방법에 관한 것이다. 더욱 상세히 말하자면, 본 발명은 양말단에 히드록시기를 갖는 폴리락타이드(또는 폴리글리콜라이드 또는 폴리카프로락톤)를 합성한 후, 한쪽 말단에 반응성이 매우 큰 아실알라이드기를 갖는 폴리에틸렌글리콜과 커플링(coupling) 반응시킴으로써 얻어지는 삼중블록 공중합체 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.

본 발명의 삼중 블록 공중합체는 생체적합성이 우수한 에스테르 구조를 갖기 때문에 약제의 서방성 매트릭스 및 조직공학 등에 사용되는 생체 재료 등으로 광범위하게 응용될 수 있다.

## 서언어

폴리에틸렌글리콜, 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 폴리카프로락톤, 삼중블록 공중합체, 생체 재료

## 원어사

## 발명의 상세한 설명

## 발명의 목적

## 본 발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 반응성이 향상된 폴리에틸렌글리콜/폴리락타이드(또는 폴리글리콜라이드 또는 폴리카프로락톤)/폴리에틸렌글리콜 삼중블록(triblock) 공중합체 및 그의 제조 방법에 관한 것이다. 더욱 상세히 말하자면, 본 발명은 양말단에 히드록시기를 갖는 폴리락타이드(또는 폴리글리콜라이드 또는 폴리카프로락톤)를 합성한 후, 한쪽 말단에 반응성이 매우 큰 아실알라이드기를 갖는 폴리에틸렌글리콜과 커플링(coupling) 시킴으로써 얻어지는 삼중블록 공중합체 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.

분해성 고분자 소재의 응용 분야 중 가장 활발히 연구되고 있는 분야가 의학 분야이다. 일반 의료용 고분자가 생체의 일부를 대체하여 영구적으로 사용되는데 반하여, 생체 분해성 고분자는 생체의 치유를 돕는 한시적인 재료로 사용되며 그 기능을 다한 후 생체 내에서 신진대사를 통해 소멸된다. 생체 분해성 고분자의 이와 같은 특성은 상처 치유 후 별도의 제거 수술이 필요치 않으며 또한 상처가 치유됨에 따라 서서히 분해되어 새로 생성된 조직이 충분한 기능을 갖게 하는데 도움을 주게 된다.

생체 분해성 고분자는 생체 내에서 반드시 적합성을 가져야 하므로, 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 폴리카프로락톤, 폴리에틸렌글리콜 등의 제한된 소재를 많이 응용되고 있다. 폴리락타이드와 폴리에틸렌글리콜을 이용한 생체 분해성 고분자는 주로 블록 공중합체의 형태로 많이 연구되어 왔다. 이와 같은 고분자 물질은 소수성인 폴리락타이드와 친수성인 폴리에틸렌글리콜로 구성되어 용액 상에서 마이셀(micelle)의 형태를 가지며, 또한 소수성인 폴리락타이드를 친수화시킬 수 있으므로 약제의 서방성 매트릭스 및

조직공학 등에 사용되는 생체 재료로 광범위하게 응용될 수 있다.

폴리락타이드와 폴리에틸렌글리콜로 이루어진 블록 공중합체는 물에서 하이드로겔(hydrogel)을 형성하여 온도와 pH 등의 변화 요인에 의해 겔(sol) 또는 졸(sol)의 형태를 이룰 수 있어 약제의 서방성 매트릭스로서 사용 가능한 거동이 나타남이 보고된 바 있다(Macromol. Chem. Phys. 198, 3385-3395(1997)).

그러나, 이러한 블록 공중합체는 대부분 폴리에틸렌글리콜에 의해 락타이드(lactide)를 거관중합함으로써 생성되는 미중분류 또는 삼중분류의 형태이며, 삼중분류의 경우 친수성인 폴리에틸렌글리콜이 가운데 위치하며 소수성인 폴리락타이드가 말단에 위치한 폴리락타이드/폴리에틸렌글리콜/폴리락타이드의 구조배열을 갖는 공중합체가 대부분이다. 이러한 구조배열을 갖는 블록 공중합체와 비교해 볼 때, 폴리에틸렌글리콜/폴리락타이드/폴리에틸렌글리콜의 구조배열을 갖는 공중합체는 하이드로겔로 이용될 경우 물리적 형태에 있어 보다 단단한 마이셀을 형성할 수 있는 것임이 있다. 또한, 양말단에 친수성의 폴리에틸렌글리콜이 존재함으로써 친수화 효과가 더욱 크며, 특히 소수성 재료와 친수성 재료의 상동화 및 소수성 재료의 표면 친수화에 매우 뛰어난 효과를 나타낼 것으로 기대된다.

상기와 같은 장점으로 인해, 폴리에틸렌글리콜/폴리락타이드/폴리에틸렌글리콜의 구조배열을 갖는 삼중분류 공중합체를 합성하려는 노력이 많이 진행되어 왔다.

이러한 삼중분류 공중합체를 합성하기 위해, 합성된 고분자의 말단기를 커플링시키는 방법이 많이 사용되고 있으며, 이 경우 고분자 말단에 위치한 작용기(functional group)가 매우 높은 반응성을 갖거나 커플링 반응이 정량적으로 진행되어 목적하는 정확한 구조의 블록 공중합체를 제조할 수 있다.

일반적으로 많이 사용되는 방법은 디에틸 아조디카복실레이트(DEAD), 트리페닐포스핀(TPP), 1,3-디시클로헥실카보디이미드(DCC) 또는 4-디메틸아미노피리딘(DMAP) 등의 커플링제(coupling agent)를 사용하여 고분자 말단에 위치한 히드록시기와 카복시기의 커플링 반응을 이용하는 것이다. 이러한 방법은 일반 유기화합물의 커플링에 많이 이용되고 있으나, 고분자 말단의 커플링 반응에 이용하는 경우 반응성이 그리 높지 않기 때문에 블록 공중합체의 수득률이 매우 낮고, 또한 반응 중 사용된 촉매를 제거하기가 쉽지 않다.

한편, 최근에는 반응성이 매우 큰 디아소시아네이트 작용기를 이용하여 높은 반응율을 수득하는 방법이 많이 사용되고 있다(J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem., 37, 761-760(1999)). 그러나, 이러한 방법으로 제조된 블록 공중합체에는 독성이 강한 디아소시아네이트 작용기가 잔존하는 단점이 있다.

따라서, 이러한 블록 공중합체를 제조함에 있어서 높은 반응성을 유지하며, 생성되는 공중합체가 무독성인 에스테르 구조로만 연결될 수 있도록 제조하는 것이 매우 중요하다.

#### 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 에스테르 구조를 갖는 무독성의 생분해성 삼중분류 공중합체 및 반응성이 높은 작용기를 갖는 출발 물질을 사용하여 상기 생분해성 삼중분류 공중합체를 높은 수율로 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

#### 본 발명의 구성 및 작용

본 발명자들은 상기 목적을 달성하고자 예의 연구를 수행한 결과, 한쪽 말단에 반응성이 매우 큰 아실알라이드기를 도입한 폴리에틸렌글리콜과 양말단에 히드록시기를 갖는 폴리락타이드(또는 폴리글리콜라이드 또는 폴리카프로락톤)를 커플링시킴으로써 반응 후 에스테르 구조를 갖는 삼중분류 공중합체를 고수율로 제조할 수 있음을 발견하였다.

따라서, 본 발명은 친수성/소수성/친수성의 구조배열을 갖는 폴리에틸렌글리콜/폴리락타이드(또는 폴리글리콜라이드 또는 폴리카프로락톤)/폴리에틸렌글리콜 공중합체 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.

본 발명에 따른 공중합체는 한쪽 말단에 반응성이 매우 큰 아실알라이드기를 갖는 폴리에틸렌글리콜과 양말단에 히드록시기를 갖는 폴리락타이드(또는 폴리글리콜라이드 또는 폴리카프로락톤)를 피리딘의 존재 하에 커플링시킴으로써 제조할 수 있다.

본 발명은 특히 하기 화학식 1 내지 4의 공중합체로 이루어지는 군 중에서 선택되는 생분해성 삼중분류 공중합체를 제공하는 것이다.

#### 화학식 1

PEG-COO-PL-OCO-PEG

#### 화학식 2

PEG-COO-PB-OCO-PEG

#### 화학식 3

PEG-COO-(PL/PB)-OCO-PEG

#### 화학식 4

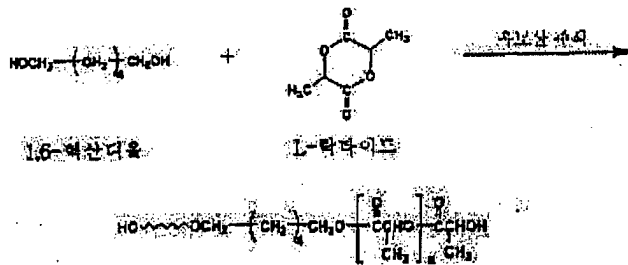
PEG-COO-PCL-OCO-PEG

상기 식에서,

PEG는 폴리에틸렌글리콜이고,  
PL은 폴리락타이드이고,  
P6는 폴리글리콜라이드이고,  
PCL은 폴리카프로락톤이다.

본 발명에 따르면, 우선 양말단에 히드록실기를 갖는 폴리락타이드는 2가 알콜 존재 하에서 락타이드 단량체의 개환 반응에 의해서 합성된다. 이 개환 중합 반응은 옥토산 주석(stannous octoate)과 같은 통상의 촉매를 사용하여 가열 감압 하에 수행한다. 중합 개시제로서, 2가 알콜인 에틸렌글리콜, 1,3-프로판디올, 1,4-부탄디올, 1,6-헥산디올과 같은  $\alpha, \omega$ -알킬디올을 사용하면, 생성되는 폴리락타이드는 양말단에 히드록실기를 갖게 된다(반응식 1 참조). 이 때 개시제와 단량체의 첨가량에 따라 분자량을 다양하게 갖도록 조절할 수 있다. 폴리글리콜라이드와 폴리카프로락톤도 동일한 방법으로 제조할 수 있다.

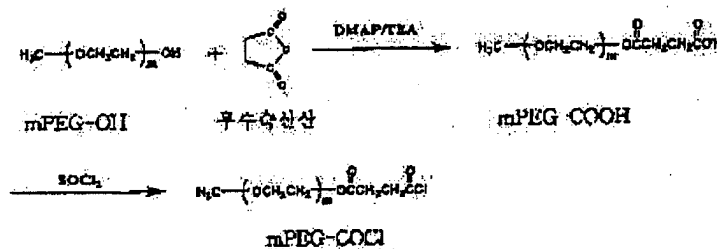
#### 반응식 1



한편, 한쪽 말단이 아실알라이드기인 폴리에틸렌글리콜은 2단계 반응에 의해 합성할 수 있다. 1단계는 말단의 히드록실기를 카르복실기로 치환하는 과정이며, 2단계는 치환된 카르복실기를 아실알라이드로 치환하는 과정이다. 먼저 모노메톡시폴리에틸렌글리콜 (m-PEG)의 한쪽 말단에 위치한 히드록실기를 DMAP(4-디메틸아미노피리딘)와 트리ethyl아민(TEA) 촉매 하에서 무수 숙신산(succinic anhydride)과 반응시켜 말단에 카르복실기를 도입한다(반응식 2 참조). 이 때, 반응에 사용되는 용매가 에틸렌글리콜라이드와 디에틸에테르와 같은 비극성일 경우 반응이 거의 진행되지 못하며, 1,4-다이옥산과 같은 극성이 큰 용매일 경우에 반응이 매우 잘 진행된다.

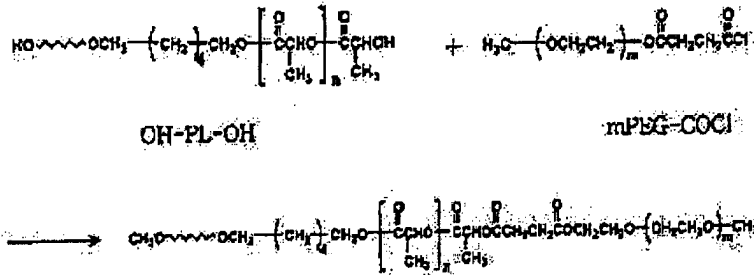
한쪽 말단이 카르복실기인 모노메톡시폴리에틸렌글리콜 (mPEG-COOH)은 티오폴리라이드와 반응하여 카르복실기를 반응성이 큰 아실알라이드로 전환된다. 이 반응은 에틸렌글리콜라이드 용매 중에서 60 °C에서 3 내지 4시간 수행된다. 이렇게 합성된 한쪽 말단이 아실알라이드기인 모노메톡시폴리에틸렌글리콜 (mPEG-COCl)은 높은 반응성으로 인해 매우 불안정하여 장기간 보관시 공기 중의 수분과 반응하여 다시 mPEG-COOH로 전환되므로 반응 후 즉시 커플링 반응에 사용해야 한다.

#### 반응식 2



한쪽 말단이 아실알라이드기인 모노메톡시폴리에틸렌글리콜 (mPEG-COCl)과 앞서 합성된 양말단이 히드록시 기인 폴리락타이드(OH-PL-OH)를 커플링 반응시켜, 폴리에틸렌글리콜/폴리락타이드/폴리에틸렌글리콜 공중합체를 제조한다(반응식 3 참조). 반응시 용매와 동시에 촉매로서 기능하는 염기성의 피리딘이 사용되며, 이는 반응 중 발생하는 염화수소를 제거하며 반응을 정반응 쪽으로 유도하는 역할을 한다. 또한 피리딘 첨가시 발열반응이 일어나므로 0°C에서 조금씩 첨가하여 반응시킨다.

실시예 3



이와 같은 방법으로 제조된 폴리메틸렌글리콜/폴리락타이드/폴리에틸렌글리콜 공중합체는 90%이상의 정량적인 수율로 얻어졌으며, FT-IR 및 <sup>1</sup>H-NMR에 의해서 각각의 작용기들의 도입 및 말단기들의 컷팅 반응을 확인할 수 있었다. 또한, <sup>1</sup>H-NMR로 분석된 락타이드와 메틸렌글리콜 단량체의 적분비를 통해 90% 이상의 높은 반응율을 확인하였다. GPC (Gel Permeation Chromatography) 분자량 측정 결과, 제조된 삼중블록 공중합체는 단일 피크의(Unimodal) 분자량 분포를 나타내며, 폴리락타이드 및 폴리메틸렌글리콜 각각의 분자량보다 크게 나타남으로써 완전한 구조의 삼중블록 공중합체를 얻었음을 확인하였다.

열중량 분석(Thermal Gravimetric Analysis, TGA) 결과, 제조된 삼중블록 공중합체는 폴리락타이드보다 높은 열분해 온도를 나타내었다. 일반적으로 폴리락타이드의 열분해는 히드록시 말단기에 의한 언Ziping 기전(unziping mechanism)에 의해 발생하는 것으로 보고되고 있으며(Polymer, 2229-2234, 29, (1988)), 삼중블록 공중합체는 폴리락타이드 말단 히드록시기가 폴리메틸렌글리콜로 치환되어 열분해가 억제된 것으로 사료된다. 시차 주사 열분석(Differential Scanning Calorimeter, DSC) 결과, 제조된 삼중블록 공중합체는 폴리락타이드와 비교하여 결정화 온도와 용융 온도가 감소하였고, 용융 엔탈피도 감소하였다. 이러한 감소 현상은 도입된 모노메톡시폴리에틸렌글리콜의 분자량이 증가함에 따라 비례하여 증가하였다.

친수성 정도를 알 수 있는 정적 접촉각(static contact angle) 측정시, 폴리락타이드의 도입은 친수성을 급격히 감소시켰으며, 폴리락타이드의 분자량이 높수록 소수성이 증가하였다.

소수성 고분자로 폴리락타이드 대신 폴리글리콜라이드 또는 폴리카프로락톤을 제조한 경우에도 완전한 구조의 삼중블록 공중합체가 얻어졌으며, 유사한 물적 특성과 친수성을 나타내었다.

<실시예 1>

건조된 100mL 유리 병들에 단량체인 L-락타이드 17.280g(0.120몰)을 넣고, 촉매로서 옥토산 주석 0.269g(0.00066몰)과 개시제로서 1,6-헥산디올 0.598g(0.005몰)을 첨가하였다. 테올렌으로 코팅된 마그네틱 바를 병들에 넣고 반응물이 담긴 병들을 0.01mmHg에서 20분간 진공 상태를 유지하여 수분을 제거하고 건조 질소를 주입하였으며, 이 과정을 3회 반복하고 진공 하에서 병들을 토치로 가열하여 봉합하였다. 봉합된 병들을 130°C의 오일-조(bath)에 넣고 교반하에 5시간 동안 중합을 진행하였다. 중합이 진행됨에 따라 중합계는 점도가 높아졌으며, 교반이 불가능하게 되었다. 중합계는 초기에 무명한 흰 상태였으나 반응이 진행됨에 따라 흰색의 고체로 변하였다. 반응을 종결한 후 병들을 액체 질소를 사용하여 충분히 냉각시킨 후 파괴하고 공중합체를 회수하였다. 회수된 시료는 메토프로폴에 용해시킨 후 메탄올에 침전시켜 촉매와 미반응 단량체 및 저분자량의 폴리글리콜 제거한 후 상온에서 12시간 이상 진공 건조하였다.

얻어진 중합체는 흰색을 띠었으며 수득률은 99% 이상의 정량적인 수치로 얻어졌다. 수소(<sup>1</sup>H) 핵자기공명 분석으로부터 개시제에 의해 락타이드가 개환되었고, 양 말단기에 히드록시기가 도입되었음을 확인하였다. 말단기와 단량체의 적분비를 통해 분자량이 약 4700임을 확인하였다. 시차 주사 열분석법으로 측정된 유리 전이 온도와 용융 온도는 각각 49.5°C와 147.0°C이었다.

개시제인 1,6-헥산디올과 단량체인 락타이드의 몰비율을 조절하여 분자량이 500 내지 30,000인 폴리락타이드(HO-PL-OH)를 제조하였다. 또한 1,6-헥산디올 대신에 1,4-부탄디올 및 1,3-프로판디올을 사용하여 동일한 방법으로 폴리락타이드(HO-PL-OH)를 제조하였다.

<실시예 2>

25 mL 플라스크에 150 mL의 1,4-디옥산을 넣고, 한쪽 말단이 히드록시기의 모노메톡시폴리에틸렌글리콜(mPEG-OH, 분자량 750) 10.07 g(0.0134몰)과 무수 옥신산 2.0160g(0.0201몰)을 각각 첨가하고, 촉매로서 DMAP 1.6439g(0.0134몰)과 TEA 1.356g(0.0134몰)을 첨가하였다. 상온에서 24시간 반응시킨 후 진공증류하여 용매를 제거하고 사염화탄소를 사용하여 침전물을 용해시킨 후 여과하여 미반응의 무수 옥신산을 제거하였다. 여과된 용액을 차가운 메틸에테르 용매에 첨전시킨 후 상온에서 12시간 이상 진공 건조하였다. 반응 후 수소(<sup>1</sup>H) 핵자기공명 분석으로부터 히드록시기에 의해 무수 옥신산이 개환되어 말단에 카복실기가 도입되었음을 확인하였다.

분자량이 각각 750 내지 10,000인 모노메톡시폴리에틸렌글리콜을 사용하여 상기와 동일한 방법으로 합성

하고 정제하여 각각의 생성물(mPE6-...)을 수득하였다.

<실시예 3>

50mL 플라스크에 실시예 2에서 합성된 mPE6-COOH 2.785 g(0.0037몰)을 첨가한 후 50 mL의 정제된 메틸렌 클로라이드에 완전히 용해시켰다. 티오닐클로라이드 0.88g(0.0074몰)와 촉매로서의 디메틸포름아미드 2 방울을 첨가한 후 60°C에서 약 3시간 동안 반응시킨 후 진공증류하여 용매와 미반응 티오닐클로라이드를 제거하였다. 수소(<sup>1</sup>H) 핵자기공명 분석에 의해 말단에 아실할라이드기가 도입되었음을 확인하였으며, 확인된 시료는 즉시 커팅팅 반응에 사용하였다.

실시예 2에 의해 합성된 분자량이 각각 750 내지 10,000이고, 말단기에 카복실기가 도입된 모노메톡시 폴리메틸렌글리콜(mPE6-COOH)도 상기와 동일한 방법으로 합성하여 각각의 생성물(mPE6-COC1)을 제조하였다.

<실시예 4>

50mL 플라스크에 실시예 3에서 합성된 분자량 750의 mPE6-COC1 2.70g(0.0032몰)과 실시예 1에서 합성된 분자량 4700의 폴리락타이드(PL-PG-OH) 3.67g(약 0.00076몰)을 첨가한 후 완전히 질소 분위기로 치환시켰다. 0°C의 방조를 이용하여 반응 용기의 온도를 충분히 낮게 유지한 후 정제된 피리딘 20mL를 조금씩 첨가한 후 온도를 상온으로 유지하여 24시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 메탄올에 첨가시킨 후 원심분리하였다. 메탄올에 첨가시킨 후 원심분리하는 과정을 2~3회 반복하여 과량의 모노메톡시폴리메틸렌글리콜을 완전히 제거하여 얻어진 시료는 상온에서 12시간 이상 진공 건조하였다. 반응 후 수소(<sup>1</sup>H) 핵자기공명 분석으로부터 말단의 히드록시기와 아실할라이드기가 정량적으로 커팅팅되었음을 확인하였다. 또한, GPC 분석 결과, 제조된 삼중블록 공중합체는 폴리락 타이드와 폴리메틸렌글리콜의 분자량보다 크게 나타났다. 단일 패턴의 분자량 분포를 나타내었다. 이로써 완전한 구조의 삼중블록 공중합체의 제조를 확인하였다.

또한, 실시예 1과 실시예 3에서 수득된 물질들을 사용하여 상기와 동일한 방법으로 합성하고 정제하여 각각의 생성물을 수득하고, 동일한 분석을 수행하여 삼중블록 합성을 확인하였다.

<실시예 5>

단량체로서 글리콜라이드 13.920g(0.120몰) 및 개시제로서 1,4-부탄디올을 사용하고 반응온도가 170°C인 것을 제외하고는 실시예 1에 기재된 것과 동일한 방법으로 폴리글리콜라이드(PG)를 제조하였다. 개시제인 1,4-부탄디올과 단량체인 글리콜라이드의 용비율을 조절하여 분자량이 500 내지 30,000인 PG를 제조하였다. 또한, 제조된 시료는 실시예 4와 동일한 제조 방법을 이용해 실시예 3에서 제조된 mPE6-COC1과 커팅팅 반응하여 폴리메틸렌글리콜/폴리글리콜라이드/폴리메틸렌글리콜 삼중블록 공중합체를 제조하였다.

<실시예 6>

단량체로서 락타이드 12.096g(0.084몰)와 글리콜라이드 4.176g(0.360몰)을 사용하고 반응온도가 140°C인 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재된 것과 동일한 방법으로 폴리락타이드/글리콜라이드(PL/PB)의 공중합체를 제조하였다. 개시제인 1,3-프로판디올과 단량체인 락타이드와 글리콜라이드의 용비율을 조절하여 분자량이 500 내지 30,000인 PL/PB의 공중합체를 제조하였다. 또한, 제조된 시료는 실시예 4와 동일한 제조 방법을 이용해 실시예 3에서 제조된 mPE6-COC1과 커팅팅 반응하여 폴리메틸렌글리콜/폴리글리콜라이드/폴리락타이드/폴리메틸렌글리콜 삼중블록 공중합체를 제조하였다.

<실시예 7>

단량체로서 카프로락톤 13.680g(0.120몰)을 사용하고 반응 온도가 140°C인 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재된 것과 동일한 방법으로 폴리카프로락톤(PCL)을 제조하였다. 개시제인 1,6-헥산디올과 단량체인 카프로락톤의 용비율을 조절하여 분자량이 500 내지 30,000인 PCL을 합성하였다. 또한, 제조된 시료는 실시예 4와 같은 제조 방법을 이용해 실시예 3에서 제조된 mPE6-COC1과 커팅팅 반응하여 폴리메틸렌글리콜/폴리카프로락톤/폴리메틸렌글리콜 삼중블록 공중합체를 제조하였다.

**발명의 효과**

본 발명의 폴리메틸렌글리콜/폴리락타이드(또는 폴리글리콜라이드 또는 폴리카프로락톤)/폴리메틸렌글리콜 삼중블록 공중합체 제조 방법은 기존에 사용되었던 커팅팅 반응에 비해 매우 높은 반응 수율을 얻을 수 있으며, 본 발명의 삼중 블럭 공중합체는 분자체의 형태가 에스테르 커팅팅으로 연결되어 체내의 대사 과정에서 인체에 무해한 형태로 소멸될 수 있다.

이러한 공중합체는 알칼다에 천수기가 도입됨으로써 생체 재료를 보다 효과적으로 천수화시키는 데 용이하다. 또한, 폴리락타이드(또는 폴리글리콜라이드 또는 폴리카프로락톤)와 폴리메틸렌글리콜의 분자량 조절을 통하여 물성 및 천수성을 조절할 수 있어 생체 재료로서 다양하게 이용될 수 있다. 구조적으로 볼 때, 하이드로겔을 이룰 수 있는 물질로서 특히 약물 방출 재료로 유용하게 사용될 수 있다. 또한 얻어진 공중합체는 열적으로 안정하여 재료의 열처리시 발생할 수 있는 물성의 저하를 방지할 수 있다.

이러한 재료는 생체 흡수성 재료, 조직공학용 재료, 농약 또는 의약, 약제의 서방성 매트릭스 등으로 광범위하게 응용될 수 있다.

**(5) 청구의 범위**

**청구항 1**

하기 화학식 1 내지 4의 공중합체로 이루어지는 군 중에서 선택되는 생분해성 삼중블록 공중합체.

<화학식 1>

PEG-COO-PL-COO-PEG

<화학식 2>

PEG-COO-P8-COO-PEG

<화학식 3>

PEG-COO-(PL/P8)-COO-PEG

<화학식 4>

PEG-COO-PCL-COO-PEG

상기 식에서;

PEG는 폴리에틸렌글리콜이고,

PL은 폴리락타이드이고,

P8는 폴리글리콜라이드이고,

PCL은 폴리카프로락톤이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, PEG의 분자량이 750 내지 10,000인 것을 특징으로 하는 상분해성 삼중블록 공중합체.

청구항 3.

제1항에 있어서, 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 폴리락타이드/폴리글리콜라이드 또는 폴리카프로락톤의 분자량이 500 내지 30,000인 것을 특징으로 하는 상분해성 삼중블록 공중합체.

청구항 4.

한쪽 말단에 반응성이 매우 큰 아실알라이드기를 갖는 폴리에틸렌글리콜을 피리딘의 존재 하에 양말단에 히드록시기를 갖는 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 폴리락타이드/폴리글리콜라이드 또는 폴리카프로락톤과 커플링시키는 것을 포함하는 삼중블록 공중합체의 제조 방법.